





Method of making uniform polymer particles

Patent number: US5015423
Publication date: 1991-05-14
Inventor: EGUCHI TAMIYUKI (JP); TSUNOMORI MICHITO (JP)
Applicant: KANEGAFUCHI CHEMICAL IND (JP)
Classification:
- **international:** B29B9/10
- **european:** B01J2/18; B29B9/00; C08J3/12A
Application number: US19890430923 19891101
Priority number(s): JP19860257627 19861029; JP19860261517 19861031;
JP19860261518 19861031; JP19860270595 19861112

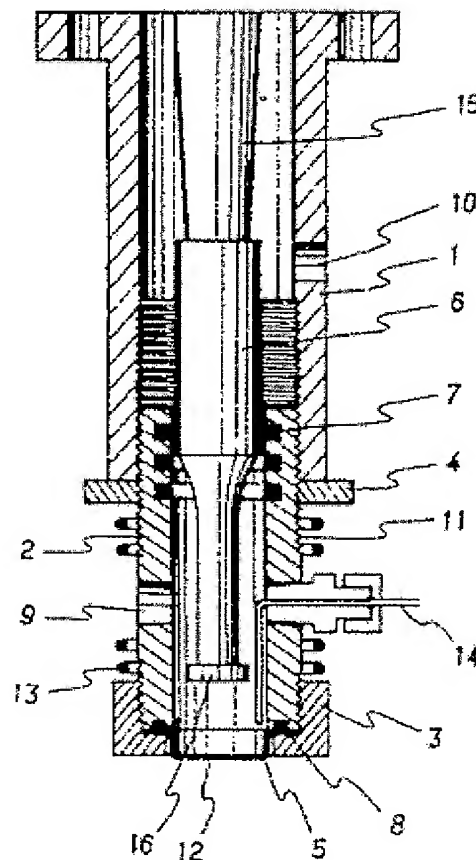
Also published as:

 EP0265924 (A2)
 EP0265924 (A3)
 EP0265924 (B2)
 EP0265924 (B1)

[Report a data error here](#)

Abstract of US5015423

Uniform polymer particles in a spherical form, having a three dimensional network structure, wherein not less than 80% by volume of the whole particles have a particle size within the range of $\pm 20\%$ of the volume average particle size of said uniform polymer particles, and said uniform polymer particles do not include particles having a particle size of not more than 5% of the volume average particle size, a process for preparing the uniform polymer particles, an apparatus suitable for use in the process, and a method of direct extracorporeal hemo-perfusion treatment using the uniform polymer particles. The uniform polymer particles of the present invention can be also used in various uses such as a parent material for an ion exchange resin, an adsorbent, and a packing material for a chromatography.



Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-115572

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 M 1/36

識別記号

3 3 3

庁内整理番号

7720-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)5月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑮ 発明の名称 直接血液灌流用球状粒子

⑯ 特 願 昭61-261518

⑰ 出 願 昭61(1986)10月31日

⑱ 発 明 者 江 口 民 行 兵庫県神戸市北区甲栄台5-14-5

⑲ 出 願 人 鐘淵化学工業株式会社 大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

⑳ 代 理 人 弁理士 朝日奈 宗太 外1名

明 細 書

1 発明の名称

直接血液灌流用球状粒子

2 特許請求の範囲

- 1 容積平均粒径が80～400 μ mであって、80容積%以上の粒子の粒径が容積平均粒径の ± 20 %以内に分布し、粒径が74 μ m未満の粒子が5容積%以上で、25 μ m未満の粒子が0.1容積%以下である直接血液灌流用球状粒子。
- 2 容積平均粒径が80～300 μ mである特許請求の範囲第1項記載の直接血液灌流用球状粒子。

3 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

本発明は直接血液灌流用球状粒子に関する。

[従来の技術]

近年、種々の難治性疾患に対して吸着体を利用した血液の体外循環治療法が試みられ、その

効果も認められるようになった。周知のように、体外に出た血球成分は生理的に極めて不安定なため、異物と接触した際の血球成分の異物への付着による減少、溶血または凝血などの損傷を受けやすい。したがって、血液の体外循環治療では通常あらかじめ遠心分離機または血漿分離膜によって血液は不安定な血球成分と比較的安定な血漿成分とに分離され、病因物質を含む血漿が吸着体で処理される。しかし、血液を直接吸着体で処理できれば、体外循環治療システムが著しく簡素化されるだけでなく、患者への生理的な負担をも軽減させることができることは言うまでもない。

血液に損傷を与えるかどうか、すなわち血液適合性と吸着体の特性との関係については、化学的には不明な点が多いが、物理的には、圧力損失が小さく、吸着体の表面が滑らかであることが必要であるという点だけは明らかにされている。

粒状活性炭吸着体は十数年前から直接血液灌

流システムに使用されてきた (T.H.S.Chang 他、Trans Amer.Soc.Artif.Int.Organs 17、246、1971、参照)。当初は活性炭粉の流出防止と化学的な血液適合性向上を補う目的で、吸着体の表面が親水性のポリマーで被覆されたものが使用されたが、最近では滑らかな表面を有する無被覆の活性炭が使用されるようになってきている (V. Bonomini and T.H.S.Chang、

"Hemoperfusion", 1981、ISBN 3-8055-3421-3 参照)。この事実は血液適合性と吸着体の化学的な特性との関係を予測し難いことを示している。また、これらの粒状活性炭は 0.5~3 μm という比較的大きな平均粒径を持っている。粒状活性炭吸着体は血漿中の比較的分子量の小さい成分を吸着対象物質としているので、このように粒径が大きくても吸着成分は速やかに吸着される。しかし難溶性疾患の病因物質は、数十万から数百万ダルトンの大分子量の物質であるばあいが多い。このような物質は拡散速度が小さいため、実用的な吸着速度をうるためには吸着

体の粒径はおよそ 400 μm 以下、好ましくは 300 μm 以下であることが要求される。しかしながら、このような粒径の小さい粒状活性炭を用いて直接血液を濾過した例は知られていない。粒径が 74~210 μm の條節型ポリビニルアルコールゲルを使用して直接血液濾過を試みた例 (市川他、人工臓器 12(1)、116、1983参照) があるが、血液適合性に関する基礎的な資料となる溶血の有無と圧力損失のデータが記載されていない。

〔発明が解決しようとする問題点〕

前記したように粒径がおよそ 400 μm 以下の吸着体を用いて直接血液を濾過するためには、その吸着体についてどのような物理的な特性が必要であるかは明らかにされていないが、少なくとも圧力損失が小さく、吸着体の表面が滑らかであることが必要である。さらに、従来使用されてきた吸着体は広い粒径分布を持っているために吸着体のいかなる特性で血液適合性を評価すればよいのかも不明であった。前記したように血液適合性と吸着体の特性との関係について

化学的には不明な点が多い。

そこで本発明者は吸着体の物理的特性にのみ着目することによって、粒径が 400 μm 以下の吸着体であっても、圧力損失の増大または溶血などの問題が起らない直接血液濾過用球状粒子を提供するために鋭意研究を重ね、そして直接血液濾過しうるための必要特性を調べた結果、容積平均粒径が 80~400 μm という小さい吸着体であっても全粒子中の 80% 以上の粒子が容積平均粒径の $\pm 20\%$ 以内に分布し、粒径 74 μm 未満の粒子が 5 容積% 以下で、粒径 25 μm 未満の粒子が 0.1 容積% 以下であれば実用的な血液濾過器のもとで溶血や圧力損失の増大といった問題点が発生せず、直接血液を濾過しうることを見出し、本発明を完成するに至った。また、このような極めて粒径分布の小さい吸着体自身、従来にない方法によってつくらなければならないことも明らかになった。

〔問題点を解決するための手段〕

本発明は容積平均粒径が 80~400 μm であって、

80 容積% 以上の粒子の粒径が容積平均粒径の $\pm 20\%$ 以内に分布し、粒径が 74 μm 未満の粒子が 5 容積% 以上で、25 μm 未満の粒子が 0.1 容積% 以下である直接血液濾過用球状粒子に関する。

〔実施例〕

まず、本明細書で用いられる特定の用語の意味および測定方法などを説明する。

直接血液濾過とは、血液の体外循環治療をおこなう際に、血球と血漿を分離することなしに血液を吸着体で処理することである。また、吸着体または球状粒子とは、回転楕円体状のなめらかな面を有する形状物を意味する。

容積平均粒径はつぎのような方法で測定される。まず粒子を JIS 標準ふるいを用いて水を分散液とした湿式ふるいによって分け、つぎに各ふるい上にとらえられた粒子をそれぞれ集め、一昼夜放置した後にそれぞれの沈降体積を測定し、次式により容積平均粒径を求める。

$$[\text{容積平均粒径}(\mu\text{m})] = \frac{\sum D_i \cdot V_i}{\sum V_i}$$

(式中、 D_i はふるいの目開き、 V_i は目開き D_i のふるい上に捕えられた粒子の沈降体積である)。また D_{μ} 未満の粒子とは、目開き D_{μ} のふるいを通過する粒子を意味し、 D_{μ} 以上の粒子とは、目開き D_{μ} のふるいを通らない粒子を意味する。

血液適合性はつぎの方法によって判定される。すなわち、内径7mm、長さ100mmのカラムを製作し、粒子の洩れ出しを防止するためにカラムの両端に目開き20 μ mのポリエステル製スクリーンを固定する。つぎに粒子を該カラムに充填するときには、粒子の沈降体積のおよそ5倍の水に粒子を分散させ、気泡ガスが混入しないように確認しながらこの分散液を5ml/分の速さでカラム内に送ることによって粒子をカラムに満たす。

血液の流量は実際の治療システムでは少なくとも50ml/分を確保することおよび実際に使用するカラムはこの試験カラムのおよそ100倍の断面積を有することを考慮して、平均流速を1.3cm/分とした。

わちポリマー溶液を開口部が一定の流量で、一定の周期的な乱れを加えながら同符号の電荷を帯びた均一な小滴として気相中に噴出させたのち、該ポリマーの非溶剤であつた該溶液の溶剤と溶けあい、かつ該小滴に自然にぬれる表面張力を有する凝固剤に衝突による大きな変形を生じさせない飛行距離以上を経過させた後に侵入させることによって粒径分布のきわめて狭い、球状ポリマー粒子がえられ、この粒子を用いて本発明の実施を行なった。

均一な粒径を有する粒子を緻密に充填したとき、粒子間を通りうるものの粒径はこの粒子径の15%程度になる。すなわち、粒子径が70 μ m程度になると、粒子間に赤血球が詰まるおそれが生ずる。実際に平均粒径がおよそ80 μ m以上なければ、圧力損失が大きくなりすぎる。したがって、球状粒子の容積平均粒径は80～400 μ m、好ましくは80～300 μ mである必要がある。かかる平均粒径が80 μ m未満のばあい、粒子間に赤血球が詰まり、圧力損失が100mmHgをこえるので好

ましくない。血液適合性はこの平均流速で37℃に保温した牛の血液を流し、1時間後のカラム出入口の圧力差、すなわち圧力損失を測定し、溶血の有無を確認することによって判定された。溶血がなく、圧力損失が100mmHg以下であることを血液適合性が良いという判定の基準にした。ただし、溶血の有無はカラムから出た血液を遠心分離し、血漿が著しく着色していれば溶血がある、なければ溶血がないと判定した。

前記のように血液適合性と粒子の化学的特性との関係は不明な点が多く、素材を限定することができなかったため、便宜上素材として酢酸セルロースとセルロースを用いた。

通常入手可能な粒子、たとえばクロマトグラフィ用粒子は広い粒径分布を持っている。分級を繰返せばこのような粒子からでも前記のような狭い粒径分布を持つ粒子をうることは不可能ではないが、収率も小さく実用的ではない。

そこで本発明者は、本発明者らの先願(特願昭61-24591号)明細書に記載された方法、すな

ましくない。また、400 μ mをこえるばあい、大分子量を有する病因物質を吸着する能力が小さいため好ましくない。また、該球状粒子の80容積%以上の粒子が容積平均粒径の $\pm 20\%$ 以内に分布している必要がある。かかる80容積%以上の粒子が容積平均粒径の -20% 未満のばあい、圧力損失の増大や溶血をおこすので好ましくない。また、 $+20\%$ をこえるばあい、吸着能力が低下するので好ましくない。また、平均粒径が80 μ m以上であっても、74 μ m未満の粒子の存在量を5容積%以下にしなければならない。かかる粒子量が5容積%をこえるばあい、圧力損失は100mmHgをこえるので好ましくない。

治療目的で血液を直接灌流するばあいには、微小な粒子が血液中に流出してはならない。そのため吸着体を充填した容器の血液出口には可能なかぎり、目開きの小さいフィルターがつけられるが、他方、赤血球は10 μ m近い大きさを持っているので、赤血球が損傷を受けないようにする必要もあり、そのためにはフィルターの

目開きは少なくとも $20\mu\text{m}$ 以上であることが望ましい。したがって、粒径が $25\mu\text{m}$ 未満の粒子の量は 0.1 容積%以下である必要がある。このようなカラムに粒径が $25\mu\text{m}$ 未満の粒子を 0.1 容積%以上含む粒子を充填するとフィルターが目詰まりする。しかしながら、前記の本発明者らの球状ポリマー粒子の製造方法によれば、 $25\mu\text{m}$ 未満の粒子をほとんど含まないか、あるいはまったく含まないものさえつくることができる。

本発明に使用される粒子は当然ながら少なくとも 100mm Hg の圧力損失では変形しなく強度を持たなければならない。この強度はカラムに水を流したとき、圧力損失と流量の関係が少なくとも 100mm Hg まではほぼ直線的であることによって確かめられる。

以上の物理的な特性を有する本発明の吸着体を使用すれば、大分子量の病原因物質をも直接血液濾流することによって、すみやかに除去することが可能となり、その価値は大きい。

つぎに本発明の直接血液濾流用球状粒子を実

この粒子を水に懸濁させ、 $44\mu\text{m}$ 、 $63\mu\text{m}$ 、 $74\mu\text{m}$ 、 $88\mu\text{m}$ 、 $105\mu\text{m}$ 、 $125\mu\text{m}$ および $149\mu\text{m}$ の目開きを有するふるいを使って湿式でふるい分けた。 $44\mu\text{m}$ のふるいの流出液と各ふるいに捕えられた粒子をそれぞれ水に懸濁させた液を、一昼夜放置したのち沈降体積を測定し、容積平均粒径と粒径分布を求めた。容積平均粒径は $100\mu\text{m}$ で、 $74\mu\text{m}$ 未満の粒子は 1 容積%以下で、 $44\mu\text{m}$ 未満の粒子は確認できなかった。また容積平均粒径の $\pm 20\%$ 以内に少なくとも 97% の粒子が分布した。

この粒子を沈降体積の約 5 倍の水に懸濁させて出口側に目開き $20\mu\text{m}$ のポリエステル製のフィルターをつけた、内径 7mm 、長さ 100mm のポリエチレン製のカラムに $5\text{ml}/\text{分}$ の流量で送った。粒子がカラムに一杯まで入ったところで、懸濁液の輸送を止め、入口側にも目開き $20\mu\text{m}$ のフィルターのついたキャップをかぶせた。

血液 9 容積部に対し、抗凝固剤として、クエン酸ナトリウムの 3.1% トリス緩衝液を 1 容積部加えた牛の血液を 37°C で保温し、上記のカラ

ムに $0.5\text{ml}/\text{分}$ の流量で流した。圧力損失は経時的に徐々に上昇したが、 1 時間後も 85mm Hg であった。また溶血もなかった。

実施例 1

酢酸セルロース（酢化度 61.5% ）の濃度が 5 重量%となるようにジメチルスルホキシドとプロピレングリコールの重量比で 6 対 4 の混合液に溶解した。この溶液を 90°C に加熱し、 $50\mu\text{m}$ のノズルから流速 $18\text{ml}/\text{秒}$ で 25KHz の一定振動を加えながら噴出させ、均一液滴をつくった。この液滴に電荷を帯びさせるために、ノズル下面から約 2mm の位置に幅 20mm 、板間距離 10mm の平行板電極を置き、ノズルとの間で 500V の電圧を与えた。ノズルから約 50cm の位置にエタノール 40% 水溶液の入った、接地したステンレス容器を置いた。

電荷を帯び、ひとつひとつ均一に噴出した小滴は、エタノール水溶液に侵入すると凝固し、球状の粒子になった。この粒子を水洗し、さらに水に浸したままで 120°C で 30 分間加熱した。

市販のクロマトグラフィー用硬質セルロース粒子を、目開き $25\mu\text{m}$ 、 $44\mu\text{m}$ 、 $63\mu\text{m}$ 、 $74\mu\text{m}$ 、 $88\mu\text{m}$ 、 $105\mu\text{m}$ 、 $125\mu\text{m}$ および $149\mu\text{m}$ のふるいを使って実施例1と同様にしてふるい分けた。 $25\mu\text{m}$ 未満の粒子の容積分率は 0.3 容積%で、 $74\mu\text{m}$ 未満の粒子は 7.7 容積%であった。また容積平均粒径は $95\mu\text{m}$ で、容積平均粒径の $\pm 20\%$ 以内の粒子は、多くとも 66% であった。

比較例 1

この粒子を用いて実施例1と同様にしてカラムをつくり、牛の血液を流したところ、 30 分後に圧力損失が 172mm Hg に達したので、血液の濾流を止めた。またカラムから流出した血液は溶血していた。

以上の結果から、本発明の直接血液濾流用球状粒子を用いたばあい、圧力損失の増大が 1 時間経過後も 100mm Hg 以下であり、血液適合性に

優れていることがわかる。

[発明の効果]

昭和62年6月8日

本発明の直接血液灌流用球状粒子は、容積平均粒径が80～400 μ mという小さい吸着体であるので、大分子量の病因物質を効果的に吸着させることが可能である。同時にこのように容積平均粒径の小さい吸着体であっても、全粒子中の80容積%以上の粒子が容積平均粒径の $\pm 20\%$ 以内に分布し、粒径74 μ m未満の粒子の容積分率が5容積%以下で粒径25 μ m未満の粒子の容積分率が0.1容積%以下であれば、血球成分が損傷を受けたり、圧力損失が増大するといった問題を起こさずに直接血液を灌流することができるという効果を奏する。

特許庁長官 黒田 明雄 殿

1 事件の表示

昭和61年特許願第261518号

2 発明の名称

直接血液灌流用球状粒子

3 補正をする者

事件との関係

特許出願人

住 所 大阪市北区中之島三丁目2番4号

名 称 (094) 鐘淵化学工業株式会社

代表者 新 納 真 人

4 代 理 人

〒540

住 所 大阪市東区谷町2丁目37番地 NSビル

氏 名 (6522) 弁理士 朝 日 奈 宗 太

電話(06)943-8922(代)

ほか1名

特許出願人 鐘淵化学工業株式会社

代理人弁理士 朝日奈 宗太 はか1名

5 補正の対象

(1) 明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6 補正の内容

(1) 明細書11頁17～18行の「直接血球灌流」を「直接血液灌流」と補正する。

以 上